

WIRKT SPIRONOLACTONE
KONTRAKTILITÄTSSTEIGERND?

Mechanokardiographische Untersuchungen
über den Einfluß einer Infusion
von Kalium-Canrenoate
auf systolische Zeitintervalle beim Herzgesunden

Klaus Wiedemann

1982



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554012_0006

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. N. Zöllner

WIRKT SPIRONOLACTONE KONTRAKTILITÄTSSTEIGERND?

Mechanokardiographische Untersuchungen über den Einfluß
einer Infusion von Kalium-Canrenoate auf systolische Zeit-
intervalle beim Herzgesunden.

INAUGURAL-DISSERTATION

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt

und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Klaus Wiedemann

aus Augsburg

MÜNCHEN 1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.med. H. Lydtin

Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.01.1982



Meinem Schwiegervater,
Herrn Albert Stade

INHALTSVERZEICHNIS

1. Problemstellung
2. Einleitung
 - 2.1: Cardiale Wirkungen von Spironolactone
 - 2.2: Die Beurteilung der Kontraktilität aus systolischen Zeitintervallen
3. Methodik
 - 3.1: Versuchspersonen
 - 3.2: Versuchsaufbau
 - 3.3: Versuchsablauf
 - 3.4: Versuchsauswertung
 - 3.5: Statistik
4. Ergebnisse
 - 4.1: Anspannungszeit
 - 4.2: Auswurfzeit
 - 4.3: Herzfrequenz
 - 4.4: Blutdruck
 - 4.5: Peripherer Venendruck
 - 4.6: Beurteilung
5. Diskussion der Ergebnisse
 - 5.1: Beziehung der einzelnen Befunde untereinander
 - 5.2: Methodenkritik
 - 5.3: Vergleich der Befunde mit der Literatur
 - 5.4: Wirkt Canrenoate oder Canrenon positiv inotrop?
 - 5.5: Schlußfolgerungen

6. Zusammenfassung

7. Literaturverzeichnis

8. Lebenslauf

1. Problemstellung

Diuretika werden u. a. zur Behandlung der Herzinsuffizienz eingesetzt. Spironolactone soll außer seiner Wirkung an der Niere auch günstige Wirkungen auf die Kontraktionskraft des Herzens besitzen. Bisher hat keiner der Forscher, die sich mit derartigen Untersuchungen beschäftigt haben, die Ergebnisse in einem gekreuzten Doppelblindversuch zweifelsfrei nachgewiesen.

Es ist ethisch nicht vertretbar, mit invasiven und potentiell gefährlichen Methoden an Patienten derartige Untersuchungen durchzuführen. Solche Untersuchungen wären nicht erforderlich, wenn man im alltäglichen Klinikbetrieb die günstige Wirkung einer Kontraktilitätssteigerung durch Spironolactone mühelos erkennen könnte. Das ist jedoch nicht möglich. Die Auswirkungen einer kontraktilitätssteigernden Wirkung am Herzen sind weitgehend mit denen einer Diurese identisch. Dies betrifft: Ödemausschwemmung, Gewichtsabnahme, Verminderung von Stauungszeichen auf der Röntgenaufnahme der Lunge, Abnahme der Herzgröße, Abnahme der Beinödeme, Abnahme der Halsvenenstauung, Abnahme der Leberstauung. Die Beurteilung ist möglicherweise durch zusätzliche Maßnahmen wie Bettruhe, Digitalistherapie und kochsalzarme Diät kompliziert.

Es soll daher versucht werden, festzustellen, ob Spi-

ronolactone bei einmaliger Gabe tatsächlich positiv inotrop wirkt. Um reproduzierbare und gleichmäßige Ausgangsbedingungen zu haben, werden die Versuche an gesunden, jungen, männlichen Studenten durchgeführt. Als Meßmethode werden systolische Zeitintervalle verwendet, die ohne Risiko beliebig wiederholbar angewendet werden können und die nach früheren Untersuchungen aus diesem Labor geeignet sind, Änderungen der Kontraktilität zu beurteilen.

Wir haben deshalb 5 gesunde Versuchspersonen in einem gekreuzten Doppelblindversuch untersucht. Jede der Versuchspersonen erhielt an einem Untersuchungstag die aktive Substanz und an einem anderen Versuchstag den Lösungsvermittler als Placebo.

2. Einleitung

2.1: Cardiale Wirkungen von Spironolactone

Es sollen zunächst die Veröffentlichungen besprochen werden, in denen eine cardiale Wirkung von Spironolactone besprochen ist. Diese Veröffentlichungen werden in zeitlicher Reihenfolge genannt:

R.SCHRÖDER und Mitarbeiter beschrieben erstmals 1971 auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung in Bad Nauheim die Wirkung von Aldactone auf Herzdynamik und Kontraktilität (1). Diese Arbeitsgruppe befaßte sich weiter mit dem Thema und schrieb dazu mehrere Veröffentlichungen (SCHRÖDER und Mitarbeiter in: Klinische Wochenschrift 1971 (2), SCHRÖDER und Mitarbeiter in: Excerpta Medica 1972 (3), SCHRÖDER und Mitarbeiter in: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung 1972 (4), SCHRÖDER und Mitarbeiter in: Deutsche Medizinische Wochenschrift 1972 (5)). Die letztgenannte Arbeit möchte ich kurz referieren.

Die Autoren beobachteten in der Klinik, daß der Zustand schwer herzinsuffizienter Patienten trotz voll ausgeschöpfter Digitalis- und Diuretikabehandlung mit zusätzlicher oraler Spironolactonebehandlung

wesentlich verbessert werden konnte. Daraufhin prüften sie im Rahmen diagnostischer Herzkatheteruntersuchungen die Wirkung von Aldactone pro injectione (Canrenoat-Kalium) und konnten eine direkte positiv inotrope Herzwirkung nachweisen. Bereits 15 Minuten nach der Injektion von 200 bis 400mg kam es zu einem langdauernden signifikanten Anstieg von Schlagvolumen und $dp/dt_{\max}$ bzw. Δ_p/Δ_t des re. und li. Ventrikels. Die positiv inotrope Wirkung von Aldactone pro injectione war auch bei voll digitalisierten Patienten nachweisbar. Sie addierte sich zu einem bereits vorhandenen Digitaliseffekt.

Es wurden in dieser Arbeitsgruppe zwei Untersuchungsreihen durchgeführt, in denen festgestellt werden sollte, daß auch mit der oralen Aldactonebehandlung eine positiv inotrope Herzwirkung erzielt werden kann. Deshalb wurden in einer Doppelblindstudie 9 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz behandelt, die nur mit zusätzlicher oraler Aldactonebehandlung rekompensierbar waren. Die Patienten mußten nacheinander über je 4 Wochen entweder 200 mg Aldactone oder Placebo einnehmen. Da die Patienten bei der Einnahme von Placebo rasch an Körpergewicht zunahmen, wurde zusätzlich Furosemid oder Hydrochloro-

thiazid verabfolgt, um eine annähernde Gewichtskonstanz zu erhalten. Zusätzlich wurde Kalium in ausreichender Menge substituiert. Diese Angaben erscheinen in einer Doppelblindstudie nicht ganz verständlich. Bei 7 von 9 Patienten mußte die Placebobehandlung nach 2 bis 3 Wochen abgebrochen werden; alle Patienten klagten (übereinstimmend) über verminderte Leistungsfähigkeit und zunehmende Atemnot. Röntgenologisch konnten bei der Mehrzahl eine Herzvergrößerung und zunehmende Lungenstauung nachgewiesen werden. Zusätzlich kam es zu einer Abnahme des arteriellen Sauerstoffdruckes, einer nicht signifikanten Zunahme der CO_2 -Spannung, einer signifikanten Abnahme der funktionellen Residualkapazität und einer geringen Zunahme des pH-Wertes. Die Veränderungen werden auf die Zunahme eines persivaskulären Ödems zurückgeführt.

Eine verbesserte Pumpfunktion des li. Ventrikels soll eine Abnahme des enddiastolischen linken Ventrikeldruckes und daraufhin eine Druckminderung im li. Vorhof und daraufhin eine Druckminderung in den Lungenvenen und Lungenkapillaren verursacht haben. So kann man die Befunde durch eine Kontraktilitätssteigerung erklären.

In einer zweiten Untersuchungsserie haben die Forscher zur Beurteilung des Langzeiteffektes bei oraler Aldactone-Dauerbehandlung 10 Patienten mit Herzklappenfehlern und eine Patientin mit primärer pulmonaler Hypertonie im Rahmen diagnostischer Herzkatheteruntersuchungen untersucht. Bei der ersten Untersuchung schienen die Patienten durch kombinierte Digitalis/Diuretikabehandlung optimal konservativ behandelt zu sein. Bei der zweiten Untersuchung waren die Patienten durch eine zusätzliche Behandlung mit 200 bis 300 mg Aldactone täglich über 2 bis 9 Monate noch besser behandelt. Im Mittel bewirkte die zusätzliche Spironolactonebehandlung bei den 11 Patienten eine Gewichtsabnahme um 1,7 kg, eine Zunahme des Herzzeitvolumens um 0,5 l/min, eine statistisch signifikante Zunahme des Schlagvolumens um 13 ml, eine Abnahme des Pulmonalarterienmitteldruckes um 9 mm Hg, eine Abnahme des rechtsventrikulären enddiastolischen Druckes um 3,4 mm Hg und eine Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Druckes um 6 mm Hg. In diesem Zusammenhang erscheint mir unverständlich, daß diese Kardiologen die Druckanstiegsgeschwindigkeit im li. Ventrikel nicht gemessen haben, obwohl doch der Katheter offensichtlich zur Messung im li. Ventrikel lag.

Bei der Zusammenfassung dieser Arbeit haben die Verfasser bereits "bei mehr als 200 Patienten" mit schwerer Herzinsuffizienz sehr gute klinische Ergebnisse erzielt.

Im gleichen Heft der Deutschen Medizinischen Wochenschrift berichten HÜTTEMANN und SCHÜREN (6) über die Behandlung des chronischen Cor pulmonale mit Aldactone. Bei 16 Patienten war eine Stunde nach intravenöser Injektion von 150 bzw. 300 mg Canrenoat-Kalium eine Zunahme des Herzzeitvolumenindex und des Schlagvolumenindex nachweisbar. Diese Zunahme war mit einem p unter 0,001 statistisch hoch signifikant. Bei dieser Patientengruppe wurde eine signifikante Zunahme von dp/dt max. im rechten Ventrikel beschrieben. Bei drei dieser 16 Patienten ist der Verlauf von dp/dt max. nicht angegeben, bei drei weiteren nimmt dp/dt max. nach der graphischen Darstellung offenbar ab und bei zwei Patienten bleibt dp/dt max. konstant. Es verbleiben 8 Patienten mit einer Zunahme von dp/dt max. im re. Ventrikel.

V. KÖTTER und Mitarbeiter aus der gleichen Arbeitsgruppe berichten 1975 in der Zeitschrift für Kardiologie über den Einfluß von Aldactone pro Injektione auf Hämodynamik und Myocardischämie beim experimentellen Herzinfarkt (7). Untersucht wurden

insgesamt 17 narkotisierte Hunde, die in folgende Gruppen eingeteilt waren: 10 Untersuchungen 60 Minuten nach experimenteller Coronarligatur, davon 6 mal Gabe von Canrenoat-Kalium und 4 Kontrollversuche. 7 Tiere 96 Stunden nach Gefäßverschluß, davon 5 mal Gabe von Canrenoate-Kalium und 2 Kontrollversuche. Die Verfasser beobachten eine Zunahme von Herzzeitvolumen, Schlagvolumen und $dp/dt \max$.

Bei einem Vergleich der Auswirkungen von Digoxin und Canrenoat-Kalium auf die Hämodynamik und Infarktgröße bei Hunden mit großem Myocardinfarkt kamen V. KÜTTER und Mitarbeiter (Herz-Kreislauf, 1977 (8)) zu folgendem Ergebnis:

Digoxin führt weder 1 Stunde noch 96 Stunden nach Coronarverschluß zu signifikanten hämodynamischen oder Infarktgrößen-Änderungen, während Canrenoat-Kalium, eine Stunde nach Coronarverschluß injiziert, eine signifikante Zunahme von $dp/dt \max$ um 20 % und Schlagvolumen um 22 % bei gleichzeitig deutlichen Rückgang von Ausmaß und Ausdehnung der Myocardischämie bewirkt.

Berichte über eine positiv inotrope Wirkung von Aldactone aus anderen Arbeitsgruppen sind rar. EHRLICH und KLEPZIG berichteten 1976 in der Medizinischen Klinik über die zusätzliche Gabe von Spi-

ronolactone bei Glycosid-Therapie in einem Behandlungszeitraum von über 9 Jahren (9). Zwei Einzelfälle werden eindrucksvoll geschildert. Die Feststellung eines günstigen Effekts auf die Überlebensrate gelingt aus methodischen Gründen nicht.

JAHRMÄRKER und THEISEN berichten 1977 über eine Nachuntersuchung der Wirkung von Canrenoate-Kalium auf die funktionelle Refraktärperiode beim Menschen. Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen konnte dabei kein eindeutig interpretierbares Ergebnis erzielt werden (10).

CORABOEUF berichtet über eine negativ-inotrope Wirkung von Canrenoate-Natrium am isolierten Vorhof und Ventrikelmuskulaturstreifen. Am isolierten ganzen Herzen kam es zu einer Abnahme des Coronargefäßwiderstandes, einem überlagerten positiv-inotropen Effekt und einer erhöhten Relaxationsgeschwindigkeit. Spontane und induzierte Arrhythmien konnten durch hohe Konzentrationen von Canrenoate-Natrium verhindert werden (22).

2.2: Die Beurteilung der Kontraktilität aus systolischen Zeitintervallen

Das zur Beurteilung der Kontraktilität wichtigste systolische Zeitintervall ist die Anspannungszeit. Sie entspricht der Zeit vom Beginn der elektrischen Kammererregung (Q im Kammer-Komplex) bis zur Aortenklappenöffnung. Die Aortenklappenöffnung ist nicht direkt feststellbar. Die Tonkomponente, die der Aortenklappenöffnung entspricht, kann aus dem ersten Herzton nicht isoliert werden. Der Beginn der systolischen Pulswelle im Carotispuls ist gegenüber der tatsächlichen Aortenklappenöffnung um die Pulswellenlaufzeit verzögert. Wenn man nun die Pulswellenlaufzeit am Ende der Systole (die von der Aortenkomponente des zweiten Herztones bis zur Inzisur der Carotispulskurve dauert) mit der Pulswellenlaufzeit zu Beginn der Systole gleichsetzt, kann man den Zeitpunkt der Aortenklappenöffnung ermitteln: Man bestimmt die Zeit vom Beginn des Kammerkomplexes im EKG bis zum Beginn des Steilanstieges der Carotispulskurve und subtrahiert die (endsystolische) Pulswellenlaufzeit. Diese Anspannungszeit (im englischen pre-ejection-period = PEP) setzt sich aus verschiedenen Teilkomponenten zusammen:

a) Elektrische Erregungsausbreitung im Kammermyocard.

Diese Zeit entspricht der Dauer des QRS-Komplexes im EKG. Es ist zu berücksichtigen, daß während des QRS-Komplexes ein zunehmender Anteil der Ventrikelmuskulatur erregt wird; daß also die elektrische Erregung nicht absolut synchron ist. Der QRS-Komplex dauert etwa 0,08 sec = 80 msec. Wenn der QRS-Komplex verbreitert ist, z.B. bei einem Linksschenkelblock, ist damit auch die Anspannungszeit verlängert. Die Anspannungszeit ist also in diesen Fällen nicht wertbar. Das gleiche gilt in pharmakologischen oder anderen Verlaufsuntersuchungen, in denen sich die Breite des QRS-Komplexes ändert.

b) Elektromechanische Kopplungszeit.

Hier handelt es sich um ein sehr kurzes Zeitintervall, das am Herzen in situ nicht bestimmbar ist.

c) Danach beginnen die Kontraktion und der Druckanstieg.

Wenn der diastolische Aortendruck überschritten wird, öffnet sich die Aortenklappe. Dieser Zeitpunkt entspricht dem Ende der Anspannungszeit.

Soweit also elektrische Erregungsausbreitungs-
geschwindigkeit und elektromechanische Kopplungs-
zeit unverändert bleiben, entspricht eine Ver-
längerung der Anspannungszeit einer Verlangsamung
der Druckanstiegsgeschwindigkeit im li. Ventrikel.
Umgekehrt entspricht eine Verkürzung der Anspann-
ungszeit einer Zunahme der Druckanstiegsgeschwin-
digkeit.

Der Druckanstieg ist zunächst langsam und erreicht
sein Maximum in der Regel vor der Aortenklappen-
öffnung. Man kann nun eine Phase langsamer und
rascher Druckanstiegsgeschwindigkeit etwas will-
kürlich unterscheiden, indem man den Druckanstieg
vom enddiastolischen Druck bis zum Erreichen des
Druckes im li. Vorhof, also bis zum Mitralklap-
penschluß von dem späteren Anteil unterscheidet.
Die Zeit vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum
Beginn der Hauptkomponente des 1. Herztones setzt
sich aus der elektrischen Erregungsausbreitung,
der elektromechanischen Kopplung und dem langsamen
Druckanstieg bis zur Mitralklappenöffnung zusammen.
Sie wird Umformungszeit genannt. Die Zeit vom
Mitralklappenschluß bis zur Aortenklappenöffnung
wir dann als eigentliche Druckanstiegszeit = DAZ
(im englischen Isovolumic-Contraction-time = IVCT)

bezeichnet.

Aus der Druckanstiegszeit ließe sich bei Kenntnis des Druckes zum Zeitpunkt des Mitralklappenschlusses und des diastolischen Aortendruckes die mittlere Druckanstiegsgeschwindigkeit während dieser Phase der Ventrikelkontraktion ermitteln. Einige Autoren verwenden den Index diastolischer Aortendruck/Druckanstiegszeit als Kontraktilitätsparameter. Dabei bleibt der Druck zum Zeitpunkt des Mitralklappenschlusses unberücksichtigt.

Man kann darüber streiten, ob Anspannungszeit, Druckanstiegszeit oder diastolischer Druck/Druckanstiegszeit als Kontraktilitätsparameter besser geeignet sind. Läßt man die Pulswellenlaufzeit unberücksichtigt, konkurriert die Summe aus Anspannungszeit und frühsystolischer Pulswellenlaufzeit (QA) mit diesen anderen Meßgrößen als Kontraktilitätsparameter.

Die intraventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit hängt von Vor- und Nachbelastung ab. Soweit also der Zustand des Myocards oder die Wirkung eines Pharmakons auf die Kontraktilität beurteilt werden sollen, müssen Vorbelastung (linksventrikulärer enddiastolischer Druck) und Nachbelastung (Aortendruck) berücksichtigt werden.

Frequenzsteigerungen unter physiologischen und pathologischen Bedingungen gehen in der Regel mit einer Verkürzung der Anspannungszeit einher. Wird die Herzfrequenz durch Atropin oder elektrische Vorhofstimulation erhöht, verkürzt sich die Anspannungszeit nicht. Wenn also ein Medikament gleichzeitig Änderungen der Herzfrequenz und der Anspannungszeit induziert, ist zu überlegen, inwieweit beide Wirkungen sich gegenseitig beeinflussen.

Es gibt Untersuchungen, die den systolischen Zeitintervallen ihre Wertigkeit als Kontraktilitätsparameter absprechen.

Andere Untersuchungen hingegen belegen, daß die kontraktilitätssteigernde Wirkung von Herzglycosiden, Glucagon und Isoprenalin anhand einer Verkürzung der Anspannungszeit feststellbar ist. Umgekehrt ist die negativ inotrope Wirkung beispielsweise von Beta-Rezeptoren-Blockern oder Narkotika an einer Verlängerung der Anspannungszeit erkennbar.

Eine Abnahme der Kontraktilität führt unter physiologischen und pathologischen Bedingungen außer zu einer Verlängerung der Anspannungszeit meist zu einer Verkürzung der Austreibungszeit. Die Austreibungszeit ist meßbar als Zeit vom Beginn des

Steilanstieg der Carotispulskurve bis zur Incisur der Carotispulskurve. Die Austreibungszeit ist in noch stärkerem Maße frequenzabhängig als die Anspannungszeit. Sie ändert sich auch bei Frequenzänderungen, die durch elektrische Vorhofstimulation oder Atropin hervorgerufen wurde. Der Quotient aus Anspannungszeit und Austreibungszeit, genannt PEP/ET und auch bezeichnet als Kontraktilitätsindex, hat weitgehend Eingang in die Literatur gefunden, zumal die prognostische Beurteilung von Patienten mit frischem Herzinfarkt in einem gewissen Ausmaß anhand dieses Parameters möglich war (WAYNE (11)). Der Index PEP/ET ist weitgehend unabhängig von der Herzfrequenz. Andererseits ist dieser Index so komplex, daß ich die Anspannungszeit PEP oder QA vorziehe.

Die systolischen Zeitintervalle haben den großen Vorteil, daß sie beliebig am gleichen Patienten oder am Herzgesunden wiederholt meßbar sind und daß es sich um nicht-invasive Methoden handelt. Das einzig vorstellbare Risiko ist das eines elektrischen Stromunfalles bei Aufzeichnung des Elektrokardiogrammes oder des Phonokardiogrammes und das mögliche Risiko einer Vagusstimulation durch zu festes Aufdrücken des Carotispulsaufnehmers auf den Carotissinus.

Der Nachteil der Methode liegt in der begrenzten

Genauigkeit. Eine Verkürzung der Anspannungszeit um 10 msec entspricht schon einer deutlichen Kontraktilitätssteigerung. Auf dem Papier entspricht sie einer Verlagerung um einen mm bei einem Papierschub von 100 mm/sec. Es sind also präzise Messungen erforderlich. Die einzelnen Punkte der Kurven (Beginn des QRS-Komplexes, Beginn der Hauptkomponente des 1. Herztones, Beginn des Steilanstieges der Carotispulskurve, Beginn der Aortenkomponente des 2. Herztones, Inzisur der Carotispulskurve) müssen scharf abgesetzt sein und über einen Versuch weg genau gleich angelegt werden. Dies ist nur bei ausgezeichneten Kurven mit ausreichender Genauigkeit möglich. Da es sich um kleine Änderungen handelt, die durch eine Voreingenommenheit des Untersuchers leicht induzierbar sind, sollten Untersuchungen dieser Art zumindest für die ausmessende Person blind sein. Diese Bedingungen waren in der vorliegenden Studie gegeben.

3. Methodik ⁷

3.1: Versuchspersonen

Alle Versuchspersonen waren männlichen Geschlechts, zwischen 20 und 30 Jahren alt und klinisch gesund. Keine der Versuchspersonen hatte erhöhte Blutdruckwerte, eine der Versuchspersonen hatte einen inkompletten Rechtsschenkelblock (Versuchspersonen mit Linksschenkelblock waren ausgeschlossen). Keine der Versuchspersonen stand zum Zeitpunkt der Versuche unter einer medikamentösen Behandlung. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Reihenfolge der durchgeführten Versuche (Substanzinjektion und Placeboinjektion) und den Abstand der beiden Versuche.

VP	Initialen	Reihenfolge	Abstand
1	FI	S - P	4 Tage
2	HE	S - P	5 Tage
3	HÜ	P - S	2 Tage
4	PR	S - P	7 Tage
5	ZI	P - S	7 Tage

Tab.1: Versuchspersonen (VP) und Reihenfolge der Versuche (S=Substanz, P=Placebo).

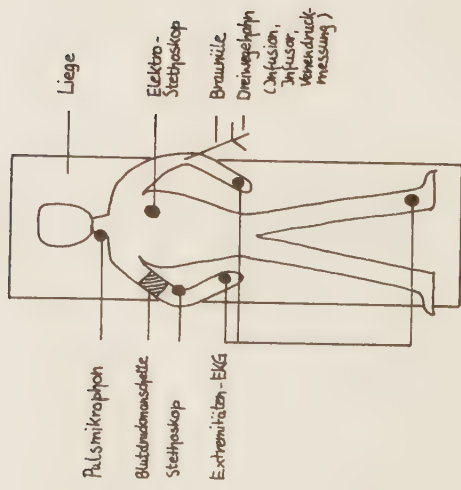
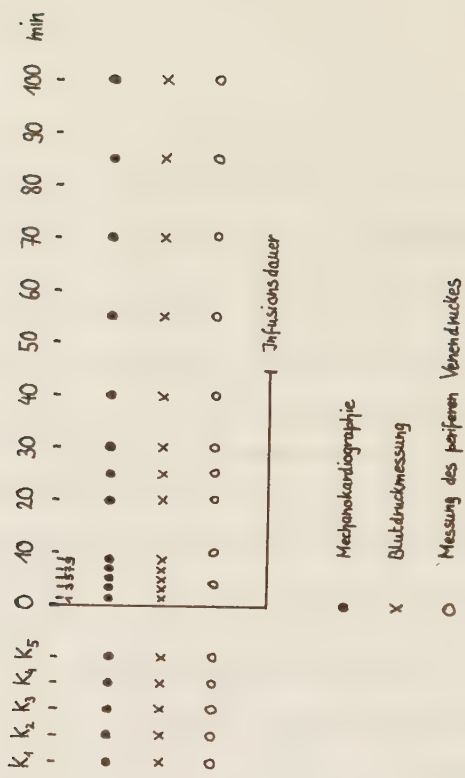


Abb.1: Versuchsaufbau



- Mechanokardiographie
- x Blutdruckmessung
- o Messung des peripheren Venendruckes

Abb.2: Zeitpunkt der einzelnen Messungen während des Versuchsablaufs

Alle Probanden erschienen morgens nüchtern zum Versuch. Sie nahmen freiwillig an den Versuchen teil und wurden dafür bezahlt. Über die Art der Untersuchung und das verwendete Medikament habe ich die Versuchspersonen aufgeklärt. Alle Versuchspersonen erschienen auch zum zweiten Versuch.

3.2: Versuchsaufbau

Die Versuche fanden im Kreislauf-Funktionslabor der Medizinischen Poliklinik statt. Während der Versuche fanden in diesem Raum keine anderen Aktivitäten statt. Störende Außeneinflüsse (An-die-Tür-klopfen, Telefon etc.) wurden weitestmöglich auszuschalten versucht. Die Versuchspersonen lagen auf einer weichen Liege, es wurden folgende Meßeinrichtungen angelegt:

(siehe auch Abbildung 1)

1. Extremitäten-EKG:

Meist wurde Ableitung II des Extremitäten-EKGs registriert. Wenn in Ableitung II der Beginn des QRS-Komplexes nicht deutlich war, wurde durch Umstecken der Elektroden eine andere Ableitung gewählt.

2. Phonokardiogramm:

Das Phonokardiogramm wurde mit einem Hellioe-Elek-

tro-Stethoskop aufgezeichnet. Den Aufnahmepunkt habe ich stets so gewählt, daß der Beginn der Hauptkomponente des 1. Herztons und der Beginn der Aortenkomponente des 2. Herztons scharf abgesetzt waren. Die beiden Herztöne sollten in etwa gleich laut sein. Die Verstärkung war auf einen Ausschlag von 2 bis 4 cm eingestellt.

3. Carotis-Puls

Die Carotispulskurve wurde über ein Hellige-Pulsmikrofon registriert. Der Meßfühler war mit einem Halsband auf die Arteria carotis fixiert. Aufnahmepunkt und Verstärkung wurden so festgelegt, daß eine einwandfreie Kurvenform erzielt werden konnte.

Während eines Versuches war es gelegentlich notwendig, den Aufnahmepunkt nachzujustieren; dabei mußte er um höchstens einige Millimeter verschoben werden. Auch die Verstärkung mußte gelegentlich geändert werden, dies erscheint jedoch nicht von Belang, da die Amplitude nicht ausgewertet wurde.

4. Blutdruck

Die Blutdruckmessung wurde nach Riva-Rocci mit einem Quecksilbermanometer durchgeführt, eine Korrektur der Blutdruckwerte nach Oberarmumfang erschien

nicht nötig, da kein Proband wesentlich überge-
wichtig war. Die Blutdruckmanschette wurde stets
am rechten Oberarm fest angelegt, die Auflagestelle
für das Stethoskop wurde mit Filzstift markiert,
so daß das Stethoskop während eines Versuches stets
an der gleichen Stelle angelegt werden konnte.
Die Blutdruckwerte wurden in ein 1-Millimeter-Ab-
ständen gemessen.

5. Venendruck

Zur Infusion der Prüfsubstanz und zur Venendruck-
messung wurde in die linke Cubital-Vene eine 1,0
Braunüle gelegt. Zur Venendruckmessung galt als
0-Punkt die Mitte der Thoraxtiefe, der Venendruck
wurde über Zentimeter-Wassersäule gemessen. Während
des gesamten Versuchsablaufs wurde eine isotone
Kochsalzlösung mit langsamer Tropfgeschwindigkeit
infundiert. Die Menge von 200 ml wurde in keinem
Fall überschritten. Die Probanden waren angehalten,
vor Versuchsbeginn zu urinieren, kein Proband mußte
während des Versuchs Wasser lassen.

Die Prüfsubstanz wurde mit einem Infusor über 45 Minu-
ten injiziert. EKG, Phonokardiogramm und Karotispuls
wurden auf einem Schwarzer-Mehrkanalschreiber regi-
striert. Vor Versuchsbeginn wurde darauf geachtet, daß

während des Versuchs kein Papierwechsel im Schreiber nötig wurde. Die Kurven zu den Messungen wurden mit einer Papiergeschwindigkeit von 100 mm/sec geschrieben.

3.3: Versuchsablauf

Die einzelnen Messungen wurden in Atemruhelage nach Inspiration und Expiration bis zur Atemmittellage über mindestens 6 Herzaktionen durchgeführt. Dabei habe ich darauf geachtet, daß der Ablauf: Bitte Einatmen, bitte Ausatmen, bitte nicht atmen, Schreiber ein, Schreiber aus, bitte Weiteratmen, stets möglichst gleichmäßig erfolgte. Im Anschluß an die mechanokardiographische Registrierung wurden der Blutdruck und der zentrale Venendruck gemessen.

Dieser beschriebene Meßvorgang fand in der Kontrollperiode mindestens fünfmal statt (im Abstand von 5 Minuten). Der Abstand der weiteren Messungen ist aus Abbildung 2 ersichtlich. Bei Infusionsbeginn lagen die Probanden mindestens 1 Stunde.

3.4: Versuchsauswertung

Folgende Kurvenpunkte wurden in jeweils einem Durchgang für die gesamte Kurve festgelegt:

- a) Beginn des QRS-Komplexes (im folgenden genannt Q)
- b) Beginn des Steilanstieg der Karotispulskurve (im folgenden genannt A)
- c) Inzisur der Karotispulskurve (im folgenden genannt J)
- d) Beginn der Hauptkomponente des 1. Herztons (im folgenden genannt I)
- e) Beginn der Aortenkomponente des 2. Herztons (im folgenden genannt II)

Grundsätzlich wurde bei jeder Messung die erste aufgezeichnete Herzaktion wegen Unzuverlässigkeit der Registriergeschwindigkeit verworfen. Die danach 5 aufeinanderfolgenden Herzaktionen wurden ausgewertet. Es wurde stets darauf geachtet, daß der Papiervorschub genau parallel erfolgt; war dies einmal nicht der Fall, wurde eine entsprechende Korrektur vorgenommen.

Von jedem der oben genannten 5 Punkte wurde zunächst in 1/10 mm Genauigkeit der Abstand zur nächsten

5-mm-Linie bestimmt. Dann wurden durch Auszählen der Abstände folgenden Größen bestimmt: Q I, Q II, Q A und Q J. Dabei wurde jeweils aus fünf aufeinanderfolgenden Herzaktionen der Mittelwert gebildet, ebenso für die Bestimmung von RR-Intervall (dazu siehe auch Abbildung 3).

Aus den oben genannten Mittelwerten werden nun folgende Werte abgeleitet:

1. $HF = \frac{60}{RR\text{-Intervall}} = (\text{Herzfrequenz})$
2. $PWT = QJ - Q II = (\text{Pulswellenlaufzeit})$
3. $PEP = QA - PWT = (\text{Preejection-Period} = \text{Anspannungszeit})$
4. $ET = QJ - QA = (\text{Ejectiontime} = \text{Auswurfzeit})$

Der Blutdruck und der Venendruck wurden direkt ermittelt. QRS-Dauer, PQ-Dauer und QT wurden aus der letzten Kontrollmessung und der letzten Messung nach Medikamentengabe mit dem Zirkel ermittelt.

Als Ausgangspunkt diente jeweils der Mittelwert der letzten drei Kontrollmessungen.

Der Doppelblindansatz aller Versuche wurde erst nach dem Vorliegen sämtlicher Meßdaten aufgelöst.

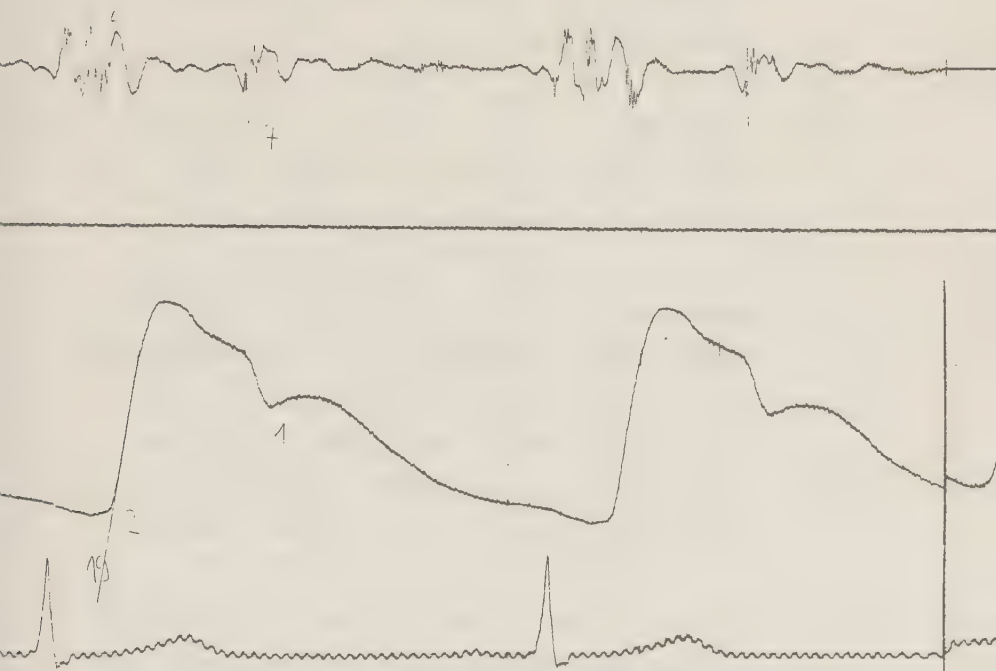


Abb.3: Ausschnitt aus einem Original-Registrierstreifen

5 K₄ 138/96

Meine Auswertungen (Ausmessungen und Ausrechnungen) wurden vor Auflösung des Doppelblindansatzes kontrolliert.

3.5: Statistik

Bei der kleinen Anzahl von Versuchen ist die statistische Auswertung nicht problemlos.

Wendet man den Vorzeichenrangtest für Paardifferenzen nach Wilcoxon an, ist die Irrtumswahrscheinlichkeit bei 5 Paaren dann unter 5 %, wenn alle Paare sich in der gleichen Richtung ändern oder unterscheiden. Es stellt sich dann folgende Rangsumme dar: $1 + 2 + 3 + 4 + 5 = 15$ und $\alpha < 0,05$.

Ändert sich nur ein Meßpaar nicht oder in der entgegengesetzten Richtung, ist die Rangsumme kleiner als 15 und die Irrtumswahrscheinlichkeit größer als 5 %.

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse werden für die einzelnen Meßgrößen zuerst in Bezug auf ihren zeitlichen Verlauf und dann bezüglich der quantitativen Änderung nach Gabe von Canrenoate-Kalium beschrieben.

	K ₁	K ₂	K ₃	1	3	5	7	9	20	25	30	40	55	70	85	100min.
QA S	110,6	108,9	111,0	111,5	113,7	113,3	114,4	113,4	116,1	114,2	114,5	108,7	105,3	101,0	100,3	101,5
P	115,7	115,8	117,4	118,0	119,6	119,7	120,4	121,8	121,4	121,1	118,6	119,9	121,2	120,9	119,9	116,8
QII S	370,0	372,6	374,8	376,9	377,3	372,6	380,6	381,5	385,0	388,2	388,5	386,0	380,9	373,9	371,6	368,4
P	373,6	373,9	374,3	373,4	372,5	374,1	374,2	374,0	373,6	378,7	375,3	376,3	375,8	377,5	370,6	368,2
QJ S	415,2	415,0	414,8	419,0	418,9	416,6	422,2	424,8	426,1	429,6	428,2	427,1	421,8	417,0	413,1	411,2
P	415,1	414,9	415,3	417,4	415,0	417,8	416,4	417,4	415,4	419,8	416,7	413,4	414,5	416,8	409,4	408,1
RR S	1029	1064	1043	1053	1060	1001	1133	1094	1113	1164	1172	1154	1132	1085	1076	1023
Int.-P	1034	1033	987	997	991	1012	982	989	1000	1030	1008	1005	987	974	931	898
PEP S	95,4	96,5	101,0	103,4	102,1	99,3	102,8	100,1	105,0	102,8	104,8	97,6	94,4	87,9	88,8	88,7
P	104,2	104,8	106,4	104,0	107,1	106,0	108,2	108,4	109,6	110,0	107,2	112,8	112,5	111,6	111,1	106,9
ET S	304,6	306,1	303,8	307,5	305,2	303,3	307,8	311,4	310,0	315,4	313,7	318,4	316,5	316,0	312,8	309,7
P	299,4	299,1	297,9	299,4	295,4	298,1	296,0	295,6	294,0	298,7	298,1	293,5	293,3	295,9	289,5	291,3

Tab.2: Meßergebnisse von QA, QII, QJ, RR-Intervall, PEP und ET über den gesamten Versuchsablauf.
(K=Kontrollmessung, S=Substanz, P=Placebo). Mittelwerte aus je 5 Versuchen.

4.1: Anspannungszeit

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, schwankt die Anspannungszeit während der Kontrollmessungen um maximal 5,6 msec. Die Mittelwerte während der Kontrollperiode sind in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Nach Infusion von Placebo ändert sich die Anspannungszeit PEP kaum, sie tendiert zu einem geringen Anstieg. Am Ende der Kontrollmessungen und am Ende des Versuches ist die Anspannungszeit bei Placebo-Gabe in etwa gleich.

Dagegen kommt es nach Gabe von Canrenoate-Kalium von der 40. Min. an zu einer deutlichen Abnahme. Es sei noch einmal daran erinnert, daß die Infusion bis zur 45. Min. andauerte. Abbildung 4 zeigt ebenfalls deutlich den Wirkungsbeginn.

QA setzt sich aus Anspannungszeit und Pulswellenlaufzeit zusammen. Unter der Annahme, daß sich die Pulswellenlaufzeit insgesamt nicht wesentlich ändert, besagt sie das gleiche wie die Anspannungszeit PEP. Insgesamt verhält sich QA ebenso wie PEP, wie aus Tabelle 2 und Abbildung 5 ersichtlich. Da QA genauer zu messen ist als PEP, verläuft die Kurve hier etwas glatter. Zur quantitativen Beur-

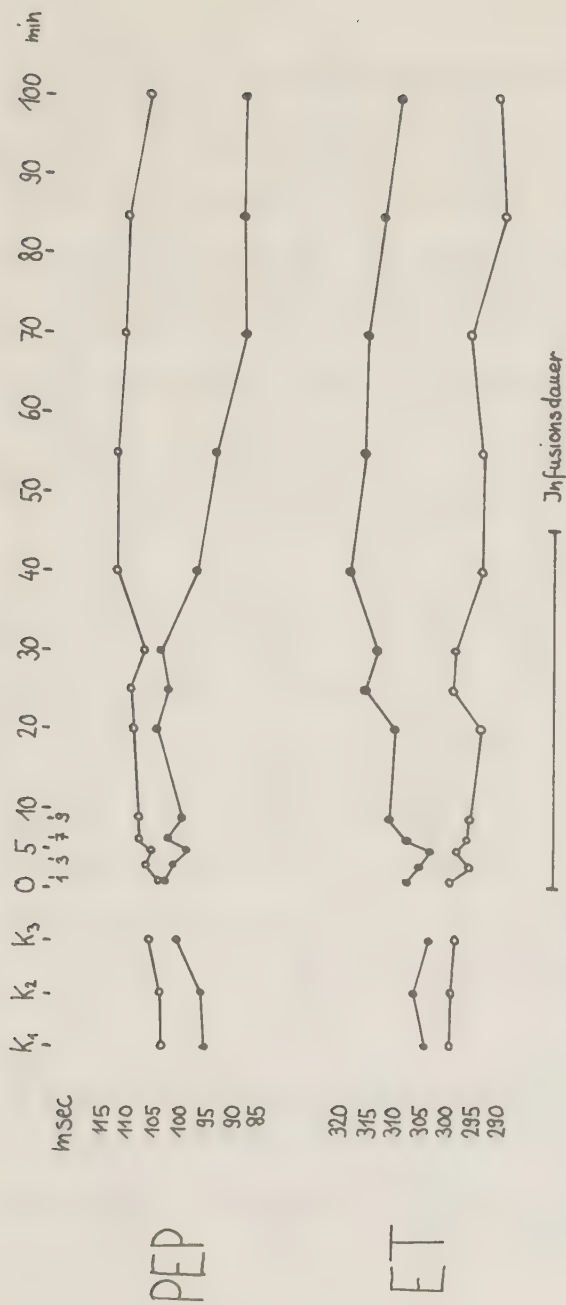


Abb.4: Darstellung von Anspannungszeit (PEP) und Auswurfzeit (ET).
 (● = Substanz, ○ = Placebo)

teilung der Wirkung von Canrenoate wird der Mittelwert aus den letzten 3 Messungen (70., 85. und 100. Minute) mit dem Mittelwert aus den 3 Kontrollmessungen verglichen. Dabei werden die im Placebo-Versuch beobachteten Änderungen dieser Wirkung abgezogen. Beispielsweise nimmt die Anspannungszeit PEP von 97,3 auf 88,5 msec, also um 8,8 msec ab. In der Placeboserie nimmt die Anspannungszeit dagegen von 105,1 auf 109,9 msec, also um 4,8 msec zu. Es errechnet sich also eine durch Canrenoate-Kalium bedingte Verkürzung der Anspannungszeit um $8,8 + 4,8 = 13,6$ msec.

Gegenüber den Placebo-induzierten Änderungen nimmt die Anspannungszeit PEP in den Versuchen mit Canrenoate in allen 5 Fällen ab. Die Abnahme beträgt in den einzelnen Messungen 7,2 bis 23,8 msec. Wie schon in der Einleitung erwähnt, ist diese Änderung damit nach dem Vorzeichen-Rang-Test mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% statistisch signifikant. Es kommt also zu einer eindeutigen Verkürzung der Anspannungszeit.

4.2: Auswurfzeit

Die Kontrollwerte der Auswurfzeit ET sind etwas stabiler als die oben beschriebenen Kontrollwerte der Anspannungszeit. Nach Tabelle 2 und Abbildung

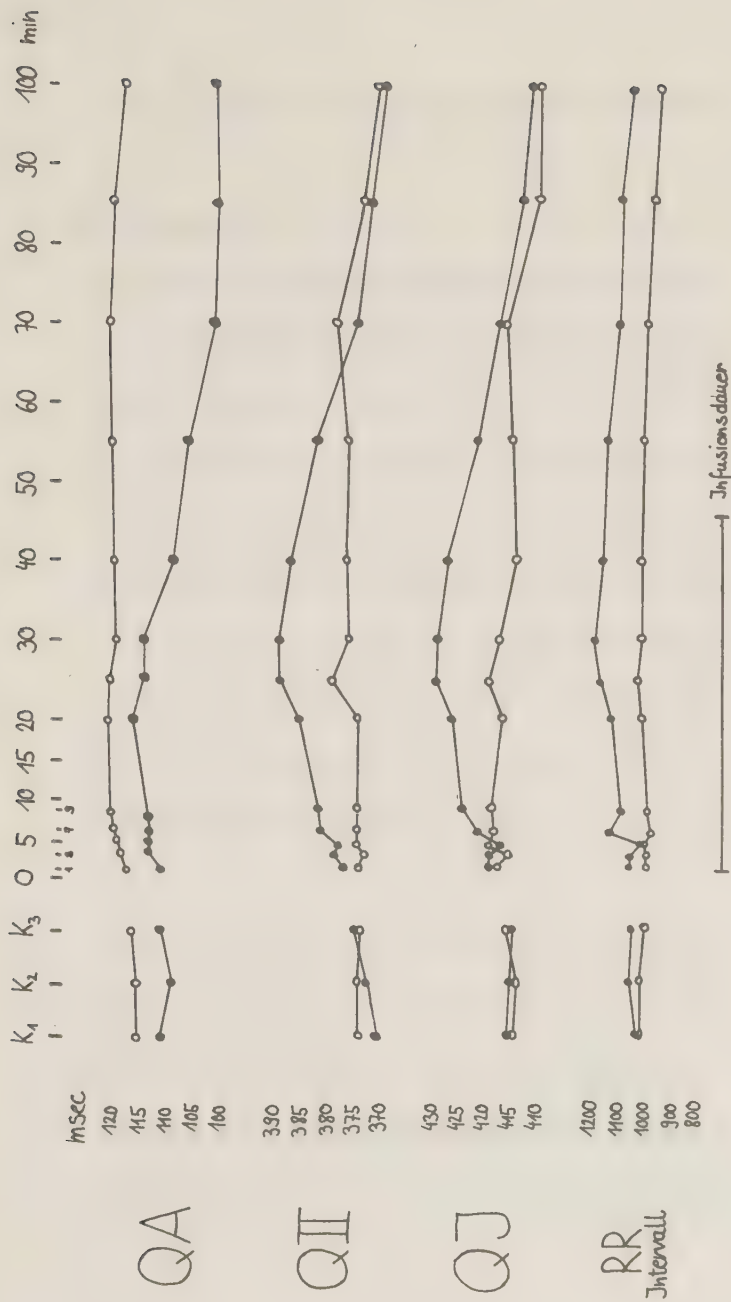


Abb. 5: Darstellung von QA, QII, QJ, RR-Intervall (= Substanz, = Placebo)

4 scheint die Verlängerung der Austreibungszeit eher einzusetzen als die oben beschriebene Verkürzung der Anspannungszeit. Dabei ist allerdings die Frequenzabhängigkeit der Auswurfzeit zu berücksichtigen. Vergleicht man wiederum die drei letzten Messungen mit den drei letzten Kontrollwerten, so kommt es hier nach Placebo-Gabe in jedem Falle zu einer Abnahme und nach Gabe von Canrenoate-Kalium in 4 Fällen zu einer Zunahme der Auswurfzeit. Bei Subtraktion der Placebo-induzierten Änderungen von den Substanz-induzierten Änderungen kommt es nach Gabe von Substanz in jedem Falle zu einer Zunahme der Austreibungszeit um 11,8 bis 20,1 msec. Diese Änderung ist also nach dem WILCOXON-Vorzeichen-Test wieder statistisch signifikant. Im Mittel beträgt die Zunahme der Austreibungszeit 17,46 msec und entspricht damit größenordnungsmäßig der Verkürzung der Anspannungszeit.

Die Summe aus Anspannungszeit und Austreibungszeit entspricht der gesamten elektromechanischen Systolendauer (QII). Wie Abbildung 5 zeigt, nimmt QII vorübergehend etwas zu. Gegen Ende des Versuches hat sich QII nach Substanz-Gabe gegenüber Placebo-Gabe nur minimal und nicht signifikant verkürzt. Das gleiche gilt für das Intervall von Beginn des

QRS-Komplexes bis zur Inzisur der Karotispulskurve ($QJ = QII + \text{Pulswellenlaufzeit}$).

4.3: Herzfrequenz

Wie Abbildung 5 zeigt, beträgt das RR-Intervall in der Kontrollperiode etwa 1000 msec., die Frequenz also 60 Schläge/min. Das RR-Intervall ist hier angegeben, weil es sich zum Verlauf der Systolenzeit parallel verhält, so daß diese Beziehung in der Abbildung besser erkennbar ist. Nach Gabe von Canrenoate-Kalium kommt es zu einem vorübergehenden, aber nicht bis zum Ende des Versuchs anhaltenden Frequenz-Abfall, bzw. zu einer Zunahme des RR-Intervalls. Diese Zunahme erklärt auch die oben beschriebene vorübergehende Verlängerung der Austreibungszeit und der gesamten elektromechanischen Systolendauer.

Offenbar handelt es sich hier nicht um ein zufälliges Ergebnis, da das gleiche Verhalten der Herzfrequenz und der Systolendauer in einer anderen Untersuchungsserie, in der Canrenoate-Kalium als Bolus injiziert wurde, auch zu beobachten war. Vergleicht man den Mittelwert aus den Kontrolluntersuchungen wiederum mit dem Mittelwert während der 20. bis 40. Minute der Infusion, so ist festzu-

stellen, daß in allen 5 Fällen das RR-Intervall zunahm.

4.4: Blutdruck

Verglichen mit Placebo, nahm der systolische Blutdruck über den Versuchszeitraum im Mittel um 5,8 mm Hg ab. Der diastolische Blutdruck nahm im Mittel um 4,2 mm Hg ab. Diese Änderungen waren statistisch nicht signifikant. Diese minimale Abnahme des Blutdruckes kann die Verkürzung der Anspannungszeit nicht erklären.

4.5: Peripherer Venendruck

Vom Ende der Infusion (46. Minute) bis zur letzten Messung (100. Minute) nahm der zentrale Venendruck bei Gabe von Spironolactone um durchschnittlich 0,6 cm Wassersäule (Änderung: minus 5,5 cm bis plus 1,6 cm) und nach Gabe von Placebo im Mittel um 0,1 cm Wassersäule (Änderung von minus 2,3 bis plus 2,3) ab. In beiden Gruppen kam es dreimal zu einer Abnahme und zweimal zu einer Zunahme, also zu keiner gerichteten Änderung des Zentralvenendruckes.

4.6: Beurteilung

Im Vergleich zu Placebo führt Canrenoate-Kalium

zu einer deutlichen Verkürzung der Anspannungszeit. Da sich die Herzfrequenz nicht änderte, ist hier eine Frequenzkorrektur nicht erforderlich. Der diastolische Blutdruck änderte sich minimal und kann die Verkürzung der Anspannungszeit nicht erklären (sofern überhaupt eine direkte Beziehung zwischen diastolischem Blutdruck und Anspannungszeit besteht).

Quantitativ ist die Verkürzung der Anspannungszeit um etwa 14 msec doch erheblich, wenn man Untersuchungsserien mit vergleichender Methodik und Gabe von Herzglycosiden vergleicht.

So fanden WEISSLER und Mitarbeiter nach Gabe von 1,2 bis 1,6 mg Lanatosid C i.v. bei herzinsuffizienten Patienten eine Verkürzung der Anspannungszeit um 17 msec 40 bis 60 Minuten nach intravenöser Gabe (12). In einer anderen Untersuchungsserie wurde nach intravenöser Gabe von 0,9 bzw. 1,2 mg Peruvosid eine Verkürzung der Anspannungszeit um 14 bzw. 17 msec gefunden (LOHMÖLLER 1972 (13)). Nach diesen Daten entspricht die Steigerung der Kontraktionsgeschwindigkeit nach 300 mg Canrenoate-Kalium i.v. etwa der einer intravenösen Vollsättigungsdosis eines Herzglycosids.

5. Diskussion der Ergebnisse

5.1: Beziehung der einzelnen Befunde untereinander

Die Verkürzung der Anspannungszeit und die Verlängerung der Auswurfzeit halten sich in etwa die Waage, so daß die elektromechanische Systolendauer insgesamt nicht wesentlich geändert wird. Der von vielen Autoren verwendete Kontraktilitätsindex Anspannungszeit/Austreibungszeit würde sich also wesentlich deutlicher verändern, als die Anspannungszeit allein. Es bestehen aber methodische Bedenken gegen die Verwendung dieses Kontraktilitätsindex.

Die geringe, statistisch nicht signifikante Blutdrucksenkung um etwa 5 mm Hg (im Vergleich zu Placebo) war nicht zu erwarten, obwohl die antihypertensive Wirksamkeit von Spironolactone bekannt ist. Sie war nicht zu erwarten, weil es sich um normotensive Versuchspersonen handelte, bei denen auch unter Langzeittherapie mit Spironolactone normalerweise keine Blutdrucksenkung zu erwarten ist. Zum anderen ist sie so kurze Zeit nach Applikation nicht zu erwarten, weil man annimmt, daß die Blutdrucksenkung Folge von Natriurese und Diurese ist. Nach anderen Untersuchungen setzten Natriurese und Diurese erst

innerhalb von Tagen ein und erreichten ihr Maximum nach etwa einer Woche.

Diese geringe Blutdrucksenkung könnte theoretisch zu einer Verkürzung der Anspannungszeit führen. Dagegen ist einzuwenden, daß selbst massive Blutdruckänderungen innerhalb kurzer Zeit nur minimale Änderungen der systolischen Zeitintervalle nach sich ziehen und daß die Beziehung zwischen Anspannungszeit und diastolischem Blutdruck unter Normal-Bedingungen strittig ist. Wenn einige Autoren bei schwerer Hypertonie eine gewisse Verlängerung der Anspannungszeit gefunden haben, mag dies eine Folge der chronischen Hypertonie sein, die zu einer Kontraktilitätsminderung des hypertrophierten linken Ventrikels führt.

Eine durch die Verkürzung der Anspannungszeit ausgewiesene Kontraktilitätssteigerung könnte theoretisch auch Folge eines erhöhten enddiastolischen Druckes sein (entsprechend dem FRANK-STARLING-Mechanismus). Wir haben den peripheren Venendruck gemessen, der sich nach Gabe von Placebo und Kalium-Canrenoate nicht unterschiedlich verhielt. Daraus läßt sich mit gewissen Vorbehalten ableiten, daß der Füllungsdruck des re. Herzens sich nicht geändert hat. Der Fül-

lungsdruck des li. Herzens wurde in diesen Untersuchungen nicht bestimmt. Nach den Ergebnissen der Arbeitsgruppe SCHRÖDER kommt es nach akuter und chronischer Gabe von Kalium-Canrenoate bzw. Spironolactone bei herzinsuffizienten Patienten zu einer Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Druckes. Es gibt also keinen Grund zu der Annahme, daß die hier beobachtete Kontraktilitätssteigerung Folge einer Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes wäre.

5.2: Methodenkritik

Gegen alle Einwände ist zunächst festzustellen, daß diese Untersuchung im Doppelblindansatz von Anfang an bis zu Ende durchgeführt wurde und signifikante Ergebnisse brachte. Der Doppelblindansatz wurde erst nach Vorliegen aller Meßdaten aufgelöst. Danach wurden keine Korrekturen mehr vorgenommen. Bedenken bezüglich der Empfindlichkeit und Genauigkeit dieser Methode fallen damit ins Leere.

Natürlich kann bei einer Anzahl von 5 Versuchspersonen die statistische Signifikanz ein mäßiges Niveau nicht überschreiten. Da die Frage-

stellung: "Kommt es zu einer Verkürzung der Anspannungszeit oder nicht" vorgegeben war, konnte bei der statistischen Auswertung von einer einseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit ausgegangen werden.

Wie eingangs beschrieben, ist durch das Verfahren der Ausmessung der einzelnen Meßgrößen gesichert, daß die Einzelwerte nicht von einem voreingenommenen Untersucher aneinander angepaßt werden können.

5.3: Vergleich der Befunde mit der Literatur

Untersuchungen an Muskelfasern, Muskelstreifen und isoliertem Herz haben immer wieder ergeben, daß Kalium-Canrenoate in ausreichender Konzentration positiv inotrop wirkt (KREBS (14), MELLO und MOTTO (15), PORTIUS (16), STRAUER (17), TANZ (18,19)).

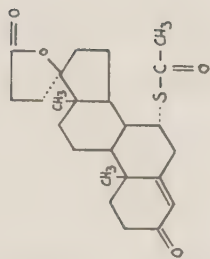
Eine positiv inotrope Wirkung am Menschen wurde - abgesehen von Berichten über die günstige Wirkung von Spironolactone bei herzinsuffizienten Patienten im allgemeinen - bisher nur von der Arbeitsgruppe um SCHRÖDER direkt gemessen (meines Wissens).

Nach dem erstmaligen Nachweis einer positiv inotropen Wirkung im Tier - Experiment dauerte es

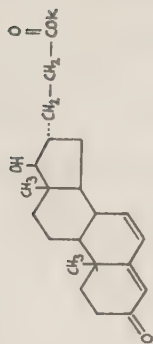
nahezu 10 Jahre, bis die kontraktilitätssteigernde Wirkung 1971 von SCHRÖDER und Mitarbeitern auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung in Bad Nauheim vorgetragen wurde. Die hier vorgelegten Untersuchungen begannen 1971. Obwohl also seither wieder fast 9 Jahre vergangen sind, wurden die Untersuchungen der Arbeitsgruppe SCHRÖDER von anderen Arbeitsgruppen weder bestätigt noch widerlegt. In der Arbeitsgruppe SCHRÖDER wurden die Ergebnisse mit anderen Methoden, an anderen Patienten - Kollektiven und über verschiedene Zeiträume mehrfach bestätigt. Untersuchungen, die aus elektrophysiologischen Parametern auf eine Kontraktilitätssteigerung indirekt schließen, sollen hier in die Überlegungen nicht einbezogen werden.

Insgesamt bestätigen unsere Ergebnisse die SCHRÖDER'schen Untersuchungen bezüglich einer kontraktilitätssteigernden Wirkung von Kalium-Canrenoate am Menschen. Die Ergebnisse können jedoch nicht direkt miteinander verglichen werden, da bei uns herzgesunde, in Berlin herzkrankte Patienten untersucht wurden; in Berlin wurden direkte und klinische Meßmethoden verwendet, bei uns indirekte.

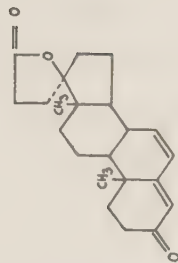
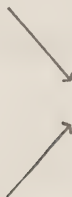
Eine direkte kontraktilitätssteigernde Wirkung



Spironolacton
(applikation per os)



Kaliumcanrenoat =
= Canrenoat-K
(applikation intravenös)



Canrenon
(primärer Metabolit im Blut)

Abb. 6: Umwandlung von Spironolacton und Kalium-Canrenoat in Canrenon

ist, soweit man intraventrikuläre Druckanstiegs-
geschwindigkeit und davon abhängige Meßgrößen ver-
wendet, am Herzgesunden qualitativ genauso wie am
Herzkranken nachweisbar. Dies wird auch durch Un-
tersuchungen mit Herzglykosiden belegt. Zusätz-
lich zu den oben erwähnten Arbeiten sei vielleicht
noch angeführt, daß andere Untersucher eine ver-
gleichbar große Verkürzung der Anspannungszeit
nach Herzglykosiden gefunden haben: DOERING und
Mitarbeiter fanden eine Verkürzung der Anspannungs-
zeit um etwa 15 msec innerhalb einer Stunde nach
Gabe von 0,6 mg Betamethyldigoxin i.v. bei herz-
insuffizienten Patienten. (20).

5.4: Wirkt Canrenoate oder Canrenon positiv inotrop?

Canrenoate-Kalium wird nach Injektion bzw. Infu-
sion unter den Bedingungen des physiologischen
pH-Wertes rasch durch Bildung eines Lactonringes
in Canrenon umgewandelt (OCHS (21)). Canrenon ist
auch die Substanz, die nach oraler Gabe von Spi-
ronolactone (durch Abspaltung der 7-Alpha-acetyl-
thio-Gruppe) im Körper entsteht (siehe auch Abb.
6). Die pharmakologischen Wirkungen von Kalium-Can-
renoate und Spironolactone sind nach allgemeiner
Auffassung auf den gleichen Metaboliten Canrenon
zurückzuführen. Bei der Infusion von Kalium-Canre-

noate,⁹ wie sie in unseren Versuchen erfolgte, ist die Menge Kalium-Canrenoate im Körper innerhalb weniger Minuten auf ihrem Maximalwert angelangt. Während der weiteren Infusion steigt die Menge Canrenon, die sich im Körper befindet. Da erst gegen Ende der Infusion - und nach Infusionsende zunehmend - die Kontraktilitätssteigerung nachweisbar war, sprechen unsere Untersuchungen dafür, daß Canrenon und nicht Kalium-Canrenoate die cardialen Wirkungen vermittelte. Diese Aussage ist aufgrund der Messungen in sehr kurzen Zeitabständen mit ausreichender Wahrscheinlichkeit möglich. Dabei ist nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen, daß Kalium-Canrenoate im Herzmuskel erst mit einer gewissen Verzögerung die beobachteten Wirkungen auslöste.

5.5: Schlußfolgerungen

Der Nachweis einer positiv inotropen Wirkung von Kalium-Canrenoate am Herzgesunden mit indirekten Methoden läßt zunächst einmal keine Schlüsse zu, wie Kalium-Canrenoate unter anderen Bedingungen wirkt (Herzinsuffizienz, vordigitalisierte Patienten, primärer oder sekundärer Hyperaldosteronismus, pathologische Elektrolytverschiebungen, Untergang von Herzmuskelgewebe nach Herzinfarkt,

Herzerkrankungen entzündlicher oder autoimmunologischer Art).

Das Ergebnis kann auch nicht übertragen werden auf die Dauerbehandlung mit oralen Gaben von Spironolactone, da man nicht von der gleichen wirksamen Menge Canrenon ausgehen kann. Aufgrund der Messungen in kurzen Zeitabständen konnte wahrscheinlich gemacht werden, daß nicht Kalium-Canrenoate, sondern Canrenon die wirksame Substanz ist.

Die Ergebnisse ermutigen zu einem Einsatz von Kalium-Canrenoate bei der Behandlung der "therapieresistenten" Herzinsuffizienz. Der gar nicht so einfache Nachweis eines therapeutischen Nutzens muß der Klinik überlassen bleiben.

Aus diesen Untersuchungen geht nicht hervor, ob die kontraktilitätssteigernde Wirkung zu der Aldosteron-antagonistischen Wirkung in Beziehung steht. Eher ist anzunehmen, daß diese Wirkungen nicht direkt zusammenhängen, da andere Kalium-sparende Diuretika, wie beispielsweise Triamteren oder Amilorid tierexperimentell ebenfalls positiv inotrope Wirkungen zeigen und den Kaliumefflux aus der Herzmuskelzelle beeinflussen.

Die Ergebnisse belegen ebenfalls, daß die Bestimmung systolischer Zeitintervalle im pharmakologischen Akutversuch eine wertvolle Bereicherung

der klinischen Pharmakologie darstellt.

6. Zusammenfassung

Fünf gesunde Versuchspersonen erhielten in einem gekreuzten Doppelblindversuch entweder 300 mg Kalium-Canrenoate oder seinen Lösungsvermittler über 45 min infundiert. Durch die fortlaufende Messung systolischer Zeitintervalle ließ sich feststellen, daß Kalium-Canrenoate gegenüber Placebo (Lösungsvermittler) bei allen 5 Probanden zu einer Verkürzung der Anspannungszeit und Verlängerung der Austreibungszeit führte. Da sich Frequenz und Blutdruck sowie peripherer Venendruck nicht richtungsgebunden änderten, ist daraus - unter der Annahme eines nicht angestiegenen linksventrikulären enddiastolischen Druckes - auf eine Steigerung der linksventrikulären Kontraktionsgeschwindigkeit zu schließen. Diese Wirkung setzt gegen Ende der Infusion ein und nimmt nach Infusionsende noch zu, sie ist also mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den Metaboliten Canrenon und nicht auf die infundierte Substanz Kalium-Canrenoate zurückzuführen. Das Ausmaß der kontraktilitätssteigernden Wirkung ist mit der Wirkung einer Vollsättigungsdosis verschiedener Herzglykoside bei gleichem Versuchs-

aufbau bei herzgesunden und herzinsuffizienten Patienten vergleichbar. Es zeigt sich, daß an Hand der Bestimmung systolischer Zeitintervalle die Herzwirksamkeit von Medikamenten ohne invasive Methodik geprüft werden kann.

LITERATURVERZEICHNIS

1. SCHRÖDER R., K.P.Schüren, G.Biamino, J.Dennert, V.Meyer, W.Sadee: Die Wirkung von Aldactone auf Herzdynamik und Kontraktilität. 37. Tagung der Dtsch. Gesell. f. Kreislauff. 438-445 (1971), Steinkopff-Verlag Darmstadt.
2. SCHRÖDER R., K.P.Schüren, G.Biamino, V.Meyer, W.Sadee, Klin. Wschr.49, 1093 (1971).
3. SCHRÖDER R., G.Biamino, V.Meyer, B.Ramdohr, W.Sadee, K.P.Schüren: Positive inotropic effect of Canrenoate-K in man, in: Extrarenal activity of aldosterone and its antagonists (Ed.: Bren-del et al.) Excerpta medica,109-115 (1972), Amsterdam.
4. SCHRÖDER R., B.Ramdohr, U.Hüttemann, E.v.Leitner, K.P.Schüren: Direkte positiv-inotrope Herz-wirkung durch orale Spironolactonbehandlung. 38. Verh. d. Dtsch. Gesell. f. Kreislauff. 349 (1972) Steinkopff-Verlag Darmstadt.
5. SCHRÖDER R., B.Ramdohr, U.Hüttemann, K.P.Schüren: Direkte positiv-inotrope Herzwirkung von Aldactone (Spironolactone, Canrenoat-Kalium). Dtsch. Med. Wschr.97, 1535-1538 (1972).
6. HÜTTEMANN U., K.P.Schüren: Die Wirkung von Aldactone auf Atmung und Lungenkreislauf beim chronischen Cor pulmonale. Klin. Wschr.50, 953 (1972).

7. KÖTTER V., E.v.Leitner, G.Arberter, R.Cordes, R.Schröder: Der Einfluß von Canrenoat-Kalium (Aldactone pro injectione) auf Hämodynamik und Myokardischämie beim experimentellen Myokardinfarkt. Z. Kardiologie. 64, 672-686 (1975).
8. KÖTTER V., E.v.Leitner, J.Kuhlmann, R.Schröder: Vergleich der Auswirkungen von Digoxin und Canrenoat-Kalium (Aldactone pro injectione) auf die Hämodynamik und Infarktgröße von Hunden mit großen Myokardinfarkten. Herz/Kreislauf 9, Nr.4 208-216 (1977).
9. EHRLICH U., H.Klepzig: Langzeittherapie bis über neun Jahre mit Spironolacton bei der hydropischen Herzinsuffizienz. Med. Klinik 71, 1546-1554 (1976).
10. JAHRMÄRKER H., K.Theisen: Influence of Canrenoat-K on the refractory period of the human heart. In: Diuretics in Research and Clinics (Ed.: Siegenthaler, Beckerhoff, Vetter), 131-137 (1977), Thieme, Stuttgart.
11. WAYNE H.H.: Noninvasive technics in cardiology. Year Book Medical Publishers Inc. (1973), Chicago.
12. WEISSLER A.M., A.R.Kamen, R.S.Bornstein, C.D.Schoenfeld, S.Cohen: The effect of deslanoside on the duration of the phases of ventricular systole in man. Amer. J. Cardiol.15, 153 (1965).

13. LOHMÖLLER G.: Mechanokardiographische Bestimmung glycosidbedingter Änderungen der Kontraktilität. Inauguraldissertation, München (1972).
14. KREBS R.: Zur Beeinflußung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs durch positiv inotrop wirkende Substanzen. DMW 95, 2037 (1970).
15. MELLO W.C., G.E.Motto: The effect of Aldosterone on membrane Potential of Cardiac muscle Fibers. The J. of Pharmac. a. Experim. Ther. 167, 166 (1969).
16. PORTIUS H.J., K.Repke: Versuch einer Analyse der Beziehungen zwischen chemischer Struktur und digitalisähnlicher Wirksamkeit auf der Rezeptorebene. Arzneimittelforsch. 14, 1073 (1964)
17. STRAUER B.E., H.Avenhaus, M.Nose: Evidence of a Positive Inotropic Effect of Aldadiene (-K, -Na) on the Isolated Ventricular Myocardium. Klin. Wschr. 50, 387 (1972).
18. TANZ R.D.: Studies on the Inotropic Action of Aldosterone on Isolated Cardiac Tissue Preparations, Including the Effect of pH, Quabain and SC-8109. The J. of Pharm. a. Exper. Ther. 135, 71 (1962).
19. TANZ R.D.: The Inotropic Action of Certain Steroids upon Isolated Cardiac Tissue, with Comments on Steroidal Cardiotonic Structure-Activity Relationships. J. of Pharm. a. Exper. Ther. 131, 56 (1961).

20. DOERING W., E.König, D.Kronski, D.Hall: Bestimmung der Kenngrößen von β -Methyldigoxin mit Einschwenkkatheterverfahren und nicht-invasiven Methoden. Dtsch. Med. Wschr.48, 2274-2280 (1973).
21. OCHS H., G.Bodem: Pharmakokinetische und pharmakodynamische Grundlagen einer Behandlung mit Spironolacton. Inn. Med.3, 469-477 (1976).
22. CORABOEUF E., E.Deroubaix: Positiv inotropic and antiarrhythmic effects of Canrenoat-Na on isolated cardiac muscle. In: Extrarenal activity of Aldosterone and its antagonists (Ed.: Brendel et al.) Excerpta medica, 117-119 (1972), Amsterdam.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof.Dr.H.Lydtin für seine Anregungen und seinen Rat bei der Durchführung dieser Arbeit danken. Das von ihm gestellte Thema und die Mitarbeit in seiner Arbeitsgruppe gaben mir die Möglichkeit, mich an wissenschaftliche Fragestellungen heranzutasten. Den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Lydtin, insbesondere Herrn und Frau Dr.Lohmöller und Frau Dr. Walter-Sack, danke ich für die Hilfe bei der Einarbeitung in die Methodik und ihre stets kollegiale Zusammenarbeit.

LEBENS LAUF

Am 15.8.1947 wurde ich in Augsburg als einziges Kind des Kaufmanns Leopold Wiedemann und seiner Frau Anita, geb. Meisenbach geboren. 1953 Eintritt in die St.Georgs-Volksschule in Augsburg, 1958, zwei Jahre nach dem Tod meines Vaters Übertritt ins Humanistische Gymnasium bei St.Stephan. 1967,nach dem Abitur Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität in München; abgeschlossen am 20.6.1974 mit dem Staatsexamen.

Nach dem Staatsexamen Medizinalassistentenzeit in der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Neuperlach, der Kinderklinik des Städtischen Krankenhauses Harlaching und der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Naila. Als Assistenzarzt dann tätig in der Inneren Medizin (Naila), Chirurgie (Landshut) und Gynäkologie (Vilsbiburg). Jetzt seit 1977 in psychotherapeutischer Ausbildung als Assistenzarzt an der Psychosomatischen Klinik Schömberg.

Seit dem 24.10.1974 bin ich mit Frau Heidrun Stade verheiratet, wir haben eine Tochter und einen Sohn.

